

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-169358
(43)Date of publication of application : 20.06.2000

(51)Int.Cl.

A61K 7/48
A23L 1/30
A61K 7/00
A61P 17/00
A61K 31/7004
A61K 35/78

(21)Application number : 10-346275

(71)Applicant : MIKIMOTO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 07.12.1998

(72)Inventor : NOMURA MASATO
SAWABE AKIYOSHI
TADA TAKAHIRO
HATTORI FUMIHIRO
SHIOBARA TOMOKO

(54) COSMETIC, QUASI-DRUG, PHARMACEUTICAL, AND FOOD

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a cosmetic, a quasi-drug, a pharmaceutical and food each safe for skin and containing an active ingredient having a beautifully whitening function by including citrasin C.
SOLUTION: The products comprise each pref. about 0.00001 to 10% of citrasin C, which is obtained by: e.g. adding ethanol to the dried product of the leaves of Celosia argentea L. and leaving it as it is for 5 days; subjecting the extract to vacuum-concentration, extracting the evaporated residue by subsequently using hexane and n-butanol; applying a saturated water-solution of basic lead acetate to the obtained n-butanol extract for selectively precipitating acid compounds, thus obtaining an acid and a neutral fractions; and purifying the neutral fraction via gel filtration and silica gel column chromatography processes. The cosmetic or the like may take the form of lotions, emulsions or creams.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 27.09.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-169358

(P2000-169358A)

(43)公開日 平成12年6月20日 (2000.6.20)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 K	7/48	A 6 1 K	4 B 0 1 8
A 2 3 L	1/30	A 2 3 L	B 4 C 0 8 3
			Z 4 C 0 8 6
A 6 1 K	7/00	A 6 1 K	X 4 C 0 8 8
			F

審査請求 未請求 請求項の数 1 O.L. (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平10-346275	(71)出願人	000166959 御木本製薬株式会社 三重県伊勢市黒瀬町1425番地
(22)出願日	平成10年12月7日 (1998.12.7)	(72)発明者	野村 正人 広島県賀茂郡黒瀬町丸山260番地の38
		(72)発明者	澤辺 昭義 大阪府大東市冰野1丁目1番地の12
		(72)発明者	多田 貞広 三重県伊勢市黒瀬町56番地の1
		(72)発明者	服部 文弘 三重県津市半田1990番地
		(72)発明者	塩原 智子 三重県伊勢市黒瀬町56番地の1-103
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 化粧料、医薬部外品、医薬品、食品

(57)【要約】 (修正有)

【課題】美白作用が高い美白原料を配合した化粧料、医薬部外品、医薬品を提供する。

【解決手段】オレンジ、甘夏柑、キンカン、ハッサク、ザボンなどの柑橘類の果皮、ノゲイトウ(*Celosia argentea* L.)の葉に含有されるシトラシンCは美白作用が非常に強く、これを化粧料、医薬部外品、医薬品、食品に配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シトラシンCを配合した化粧料、医薬部外品、医薬品、食品

【発明の詳細な説明】

【0001】

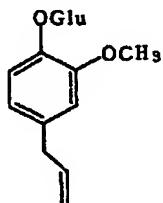
【産業上の利用分野】本発明は美白作用が高い美白原料を配合した化粧料、医薬部外品、医薬品に関する。

【0002】

【従来の技術】シトラシンCはオレンジ、甘夏柑、キンカン、ハッサク、ザボンなどの柑橘類の果皮、ノゲイトウ(*Celosia argentea L.*)の葉に含有される1-(4-O- β -グルコピラシル-3-メトキシフェニル)プロパン-2-エンで化1のような構造である。

【0003】

【化1】



【0004】一方、化粧品、医薬部外品、医薬品の原料として使用できる美白作用のある物質としては種々の物質が知られているが、合成品は、長期間人間の肌に適応した場合の安全性の保証がなく、使用が制限されつつある。一方、天然物では美白作用が弱いものが多い。しかし人の肌に対する安全性の面から天然物で、多年、人が食したりして、安全性の面で保証されており、美白作用のある物質が望まれていた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、皮膚に適用して安全であると共に、美白作用がある有効な成分を含んだ化粧品、医薬部外品、医薬品、食品を提供することである。

【0006】

【課題を解決する手段】本発明者らは、前記の課題を解決するため、すでに多年にわたって食用に供され、人体に対する安全性が確認されている植物をスクリーニングして調べ、化粧品として利用価値のあるものを検討した。その結果、シトラシンCが非常に化粧品原料として、或いは医薬部外品、医薬品、食品の原料としての有効性を有することを見出した。シトラシンCはオレンジ、甘夏柑、キンカン、ハッサク、ザボンなどの柑橘類の果皮、ノゲイトウ(*Celosia argentea L.*)の葉に含有されるので、これらの植物から抽出できるし、また合成することも可能である。

【0007】植物からシトラシンCの抽出方法は特に限定ではなく、また、純度を高くする必要もなく、用途によりシトラシンCを含む画分を得ればよい。

【0008】また、合成によっても得ることができる。合成方法の一例を記述すれば以下のようになる。脱水ジクロロメタン5mlにアセトプロモ- α -D-グルコース62.5mg、トリフルオロメタンスルホン酸すず(II)624mgを入れ、室温下で攪拌したものに、脱水ジクロロメタン5mlにオイゲノール16.4mg、1,1,3,3-テトラメチル尿素0.18mlを入れた混合物を加え、18時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加えた後、ジクロロメタン10mlを加え抽出した。ジクロロメタン層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを除去した後、減圧下で有機溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、オイゲノールテトラアセチルグルコシド41.6mgを得た。オイゲノールテトラアセチルグルコシド41.6mgを常法であるナトリウムメトキシドを用いて、脱アセチル化した後、イオン交換樹脂(Dowex-50W)を用いて中和した。イオン交換樹脂をろ別した後、減圧下に溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、シトラシンC 26.5mgを得た。

【0009】植物からの抽出あるいは合成したシトラシンCを化粧料、医薬部外品、医薬品、食品に配合する。用途によって配合量は異なるが0.00001~10%程度が一般的である。シトラシンCはさまざまな剤型に配合することができる。例えば、ローション類、乳液類、クリーム類、軟膏類、パック類、入浴剤の形態にすることができる。食品にも配合でき、飴、チューリングガム、錠剤等の形態にすることができる。

【0010】これら化粧料、医薬部外品、医薬品の剤型を処方化するために、天然動植物油脂例えば、オリーブ油、ミンク油、ヒマシ油、バーム油、牛脂、月見草油、ヤシ油、ヒマシ油、カカオ油、マカデミアナッツ油等；蝶例えば、ホホバ油、ミツロウ、ラノリン、カルナウバロウ、キャンドリラロウ等；高級アルコール例えば、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール等；高級脂肪酸例えば、ラウリン酸、バルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ベヘニン酸、ラノリン脂肪酸等；高級脂肪族炭化水素例えば、流動パラフィン、固体パラフィン、スクワラン、ワセリン、セレシン、マイクロクリスタリンワックス等；合成エステル油例えば、ブチルステアレート、ヘキシルラウレート、ジソプロピルアジベート、ジソブロピルセバケート、ミリスチン酸オクチルドデシル、イソブロピルミリステート、イソブロピルバルミテートイソブロピルミリステート、セチルイソオクタノエート、ジカブリン酸ネオベンチルグリコール；シリコーン誘導体例えば、メチルシリコーン、メチルフェニルシリコーン等のシリコーン油

【0011】界面活性剤としては、アニオン性界面活性剤例えば、アルキル硫酸塩、脂肪酸塩、アルキルリン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのリン酸塩や

硫酸塩等；非イオン性界面活性剤例えば、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリグリセリン脂肪酸エステル等；両面活性剤例えば、アルキルベタイン、ホスホベタイン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール及びこれらのリゾ体の他、ホスホファチジン酸とその塩

【0012】多価アルコール例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、それ以上のポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、ジブロピレングリコール、それ以上のポリブロピレングリコール類、1, 3-ブチレングリコール、1, 4-ブチレングリコール等のブチレングリコール類、グリセリン、ジグリセリン、それ以上のポリグリセリン類、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、マルチトール等の糖アルコール類、グリセリン類のエチレンオキシド（以下、EOと略記）、プロピレンオキシド（以下、POと略記）付加物、糖アルコール類のEO、PO付加物、ガラクトース、グルコース、フルクトース等の单糖類とそのEO、PO付加物、マルトース、ラクトース等の多糖類とそのEO、PO付加物などの多価アルコール

【0013】薬剤としてトコフェロール、酢酸トコフェロール、ビタミンC、アラントイン、胎盤抽出物、エラ*

実施例-1 ローション

オリーブ油

0. 5

製造例

0. 5

ポリオキシエチレン(20E.O)ソルビタンモノステアレート

2. 0

ポリオキシエチレン(60E.O)硬化ヒマシ油

2. 0

エタノール

10. 0

1. 0%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液

5. 0

精製水

80. 0

【0019】

実施例-2 クリーム

A スクワラン

20. 0

オリーブ油

2. 0

ミンク油

1. 0

ホホバ油

5. 0

ミツロウ

5. 0

セトステアリルアルコール

2. 0

グリセリンモノステアレート

1. 0

ソルビタンモノステアレート

2. 0

製造例

1. 0

B 精製水

47. 9

ポリオキシエチレン(20E.O)ソルビタンモノステアレート

2. 0

ポリオキシエチレン(60E.O)硬化ヒマシ油

1. 0

グリセリン

5. 0

*スチン、アルブチン、コラーゲン、トリクロサン、トリクロロカルバン、グリチルリチン酸ジカリウム、メチルバラベン、ブチルバラベン

【0014】これらの原料を組み合わせて必要な製剤を得る。ただし、界面活性剤は特開平3-83909号、特開平5-43416号、特開平6-9333号公報に記載があるように配合しないことによってもひとつの利点があり、目的によっては配合しない。勿論他の原料も必要に応じて配合する。

【0015】食品の場合も同様にいろいろな形で配合できることは当然である。

【0016】

【実施例】以下に実際の利用方法である実施例を記載するが、本発明はこの実施例によって何ら限定されるものではない。本発明で使用したの物質及び抽出物の製造例を次に示す。

【0017】製造例

ノゲイトウ(*Celosia argentea* L.)の葉の乾燥物7. 9 kgに70%エタノール50リッターを加え、5日間放置した。減圧濃縮後、ヘキサン、n-ブタノールで順次抽出し、得られたn-ブタノール抽出物に塩基性酢酸鉛の飽和水溶液を用いて選択的に酸性化合物を沈殿させて、酸性画分、中性画分を得た。中性画分をゲルろ過、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、シトラシンCを得た。

【0018】

5

1. 0%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液
バラオキシ安息香酸メチル

6

5. 0
0. 1

AとBをそれぞれ計量し、70°Cまで加温し、BにAを攪拌しつつ徐々に加えたのち、ゆっくり攪拌しつつ30°Cまで冷却した。

【0020】チロシナーゼ活性阻害試験（チロシン基質）

（試験方法）リン酸緩衝液（pH 6.8、30mM）0.9ml、1.66mMチロシン（Tyrosine）溶液 1.0ml、実施例の水またはジメチルスルホキシド溶液 0.1ml、精製水 10.9mlをスクリューバイアルにとり、37°C恒温水槽中で5分以上加温した。チロシナーゼ溶液（Sigma 社製、マッシュルーム由来、914 ユニット/ml）0.1mlを加え、*

* 37°C恒温水槽中で保温し、10分後に475nmで吸光度を測定した。対照として、上記試料液のかわりに純水またはジメチルスルホキシドを加え同様に測定した。

（計算式）

$$\text{チロシナーゼ活性阻害率（チロシン基質）} (\%) = \frac{(B - (A - P))}{B} \times 100$$

但し A：試料検体の吸光度

B：対照の吸光度

P：試料検体の着色による吸光度（3倍希釈）

【0021】

【表1】

検体名 チロシナーゼ活性阻害（チロシン基質）		
	最終検体濃度	阻害率
製造例	0.033%	47.2

【0022】チロシナーゼ活性阻害試験（DOPA基質）

（試験方法）リン酸緩衝液（pH 6.8、30mM）1.8ml、0.05%L-β-(3,4-Dihydroxy-phenyl)alanine溶液 1.0ml、実施例の水またはジメチルスルホキシド溶液 0.1ml、をスクリューバイアルにとり、25°C※

計算式

※恒温水槽中で10分以上恒温にした。チロシナーゼ溶液（Sigma 社製、マッシュルーム由来、90.1ml）を加え、攪拌し、30秒後に475nmで吸光度を15秒ごとに11回測定した。（吸光度測定セルは25°Cに保つつつ）

対照として、上記試料液のかわりに純水またはジメチルスルホキシドを加え同様に測定した。

$$\text{チロシナーゼ活性阻害率(DOPA基質)} = \frac{\text{検体の吸光度の時間的傾き}}{\text{対照の吸光度の時間的傾き}} \times 100$$

★ ★ 【表2】

検体名 チロシナーゼ活性阻害（DOPA基質）		
	最終検体濃度	阻害率
製造例	0.033%	87.9

【0024】動物での美白試験

有色モルモット（メス、3匹）の背部より両側腹部にわたらる毛を電気バリカン及び電気シェーバーで刈毛、剃毛し、2cm×2cmに1%製造物-50%エタノール溶液を0.05mlづつ、毎日2回塗布した。対照として、50%エタノールも同様に実施した。2日目より紫外線（U

40 V-B）を週3回、2週間、1回当たり、750mJ照射した。2日目より2週間間隔で色差計でL*（明度）、M.I.（メラニンインデックス）を測定した。結果を表3に示す。

【0025】

【表3】

		実験開始前 a	2週間後 b	a - b	4週間後 c	b - c
製造例	L*	49.2	40.4	8.8	38.8	1.6
	M I	0.0335	0.0437	-0.0103	0.0475	-0.0038
対 照	L*	49.9	42.1	7.8	35.9	6.2
	M I	0.0266	0.0386	-0.0119	0.0471	-0.0086

【0026】結果は、L*、M Iとも照射期間中の2週間後までは対照と差がないが、2週間後から4週間後の黒化は対照に比較して製造例は大幅に抑制されている。

【0027】使用テスト

女性6名の顔面を左右に分け、一方を実施例、もう一方*

*を比較例として毎日、1回以上使用してもらって、3月後、アンケートした。なお、比較例は実施例より製造例の各種の抽出物を水にかえたものである。(比較例1, 2)

実験No	使った試料
1	実施例1、2 比較例1、2

【0028】判定基準は以下のようにアンケートの結果をまとめたのが以下の表である。

実施例の方が非常によい	3
実施例の方がかなりよい	2
実施例の方がややよい	1
差がない	0
比較例の方がややよい	-1
比較例の方がかなりよい	-2
比較例の方が非常によい	-3

30

【0029】

	美 白
実験No 1	13

【0030】

※

フロントページの続き

(51)Int.Cl.*

A 61 K 7/00
A 61 P 17/00
A 61 K 31/7004
35/78

識別記号

F I

A 61 K 7/00
31/00
31/70
35/78

テーマコード(参考)

K
617
601
K

F ターム(参考) 4B018 LB01 MD08 MD10 MD15 MD52
ME14 MF01
4C083 AA112 AA122 AC022 AC102
AC122 AC352 AC442 AC482
AD201 AD202 AD332 CC01
CC04 CC05 DD27 DD31 EE10
EE16
4C086 AA01 AA02 EA08 NA14 NA20
ZA89
4C088 AB12 AB62 BA12 BA23 BA32
NA14 NA20 ZA89